

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrank-
heiten der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H. Röckl

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE STUDIEN DES KOLLAGENS DER HAUT
BEI SKLERODERMEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

vorgelegt von
Karl Franz
aus Seligenstadt

Würzburg 1965

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrank-
heiten der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H. Röckl

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE STUDIEN DES KOLLAGENS DER HAUT
BEI SKLERODERMIE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karl Franz
aus Seligenstadt

Würzburg 1965

Referent: Privatdozent Dr. med. G. Klingmüller

Korreferent: Professor Dr. H. Röckl

Tag der Promotion: 26. 2. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Würzburg

DISPOSITION

- I. EINLEITUNG
- II. ZUR MORPHOLOGIE DER KOLLAGENFIBRILLEN
 - 1. Querstreifung
 - 2. Durchmesser
 - 3. Periodizität
 - 4. Innenstruktur
 - 5. Antiparallelität
 - 6. Artefizielle Abrisse und "tapered ends"
 - 7. Packung
- III. DAS VERHALTEN DER KOLLAGENFIBRILLEN BEI SKLERODERMIEN
- IV. EIGENE BEOBACHTUNGEN
 - 1. Material und Methode
 - 2. Resultate
 - a) Struktur
 - b) Fibrillendurchmesser
 - c) Packungsdichte
- V. ZUSAMMENFASSUNG
- VI. LITERATUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0084

I. EINLEITUNG

Die Anwendung der Elektronenmikroskopie in der Dermatologie als möglicher Schlüssel für die Lösung verschiedener Krankheitsrätsel mag bisweilen überbewertet worden sein. Dies gilt besonders für die von der amerikanischen Forschungsgruppe KLEMPERER, BAEHR und POLLACK als "Kollagenosen" bezeichnete, klinisch vielfältige, in ihrem Feinsubstrat jedoch gleichförmige oder zumindest sehr ähnliche Krankheitsgruppe.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, auf Grund umfangreicher elektronenoptischer Untersuchungen, einen bei der Sklerodermie morphologisch faßbaren, konstant vorhandenen Unterschied zum Normalen herauszuarbeiten und den Ergebnissen der Literatur gegenüberzustellen, wobei sich die Untersuchungen in erster Linie auf die geformten Bestandteile des Kollagens, die Kollagenfibrillen, erstrecken sollen, die Grundsubstanz jedoch - der Zielsetzung der Arbeit gemäß - weitgehend unberücksichtigt bleiben muß.

Da das Studium des vorhandenen Materials eine genaue Kenntnis der Kollagenstruktur voraussetzt, sei der Arbeit eine morphologische Analyse der Kollagenfibrillen nach dem derzeitigen Wissensstand vorangestellt, ergänzt durch Aufnahmen eigener Herkunft.

II. ZUR MORPHOLOGIE DER KOLLAGENFIBRILLEN

1. Querstreifung

Seit der Entdeckung einer Querstreifung der kollagenen Fibrille im Elektronenmikroskop im Jahre 1942 durch HALL, JAKUS und SCHMITT¹³ und unabhängig davon 1943 durch WOLPERS⁴², ist der Morphologie der kollagenen Fibrille von den verschiedensten Seiten großes Interesse entgegengebracht und ihre Struktur bis heute weitgehend aufgeklärt worden.

Die Kollagenfaser aus Sehne und Haut setzt sich aus einer Vielzahl zarter, glattkonturierter, unverzweigter Fibrillen zusammen, die durch eine organische Kittsubstanz zusammengehalten werden. Fibrillen und Kittsubstanz sind erst im Elektronenmikroskop mit seinem hohen Auflösungsvermögen sichtbar zu machen und zu unterscheiden.

Nach einer entsprechenden Vorbehandlung, die in einer Kontrastierung mit Phosphorwolframsäure (PWS) oder der Einlagerung in andere Stoffe mit großer Dichte bestehen kann, weisen die Fibrillen hierbei eine regelmäßige, senkrecht zur Faserachse gerichtete Querstreifung auf.

Das Querstreifungsmuster wurde zunächst an mechanisch isolierten Fibrillen, die Zupfpräparaten oder Homogenisaten entnommen und auf Objektträgerblenden übertragen wurden, näher untersucht. WOLPERS⁴² beobachtete schon bei niedriger elektronenoptischer Vergrößerung (10 000fach) eine Querstreifung, bestehend aus zwei verschieden breiten und unterschiedlich hellen Teilen, die er als D-Teil = dunkler Teil und H-Teil = heller Teil bezeichnete.

Weitere Beobachtungen ergaben, daß sich der D-Teil aus zwei schattendichten Teilen, welche ein helles Zwischenstück begrenzen, zusammensetzt, und die WOLPERS mit δ und γ bezeichnete. Eine Aufteilung des D-Teiles in vier ähnlich beschaffene, schattendichte Streifen, die drei helle Zwischenstücke begrenzten, deutete er als ein besonderes Stadium der Kollagenquerstreifung (WOLPERS⁴³). D- und H-Streifen wiederholen sich in regelmäßigem Rhythmus aneinandergereiht in der ganzen Länge der Fibrille.

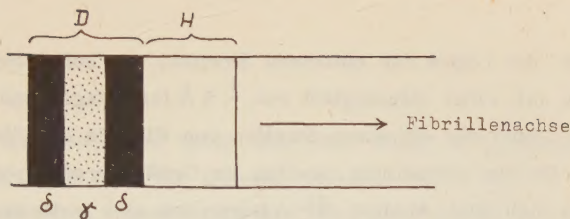


Abb. 1. Schema der Kollagenquerstreifung nach WOLPERS

Verfeinerte Kontrastierungsmethoden gestatteten es, die Querstreifungsperioden noch weiter aufzulösen. SCHMITT und GROSS³³ konnten 1948 an kollagenen Fibrillen aus dem Corium eine hochunterteilte Querstreifung beobachten, für die sie eine heute allgemein gebräuchliche Nomenklatur wählten. Nach ihrem Vorschlag werden die einzelnen Streifen mit den Buchstaben a - e unterteilt, wobei jedoch nur die dunklen Streifen berücksichtigt werden. Der breiteste und dichteste Streifen erhält die Bezeichnung a. Ihm folgt nach einer mäßig breiten, hellen Zone der Streifen b, der sich bisweilen bei besonders großem Auflösungsvermögen auch als Doppelstreifen b_1 und b_2 darstellt. Dem b-Streifen folgt eine breite, helle Zone, die mit ihrer Begrenzung zum nächstfolgenden Streifen die Periode in etwa gleich große Hälften teilt. Dann folgen die kontrastreichen c- und d-Streifen, die durch eine schmale helle Zone getrennt sind. Nach einer weiteren schmalen Helligkeitszone kann noch ein breiter, aber nur schwach angelegter e-Streifen festgestellt werden, der vom a-Streifen der nächstfolgenden Periode durch eine weniger klar hervortretende helle Zone getrennt ist. a, b_1 und b_2 entsprechen dem D-Teil WOLPERS', c, d und e dem H-Teil. WOLPERS kann schließlich über acht dunkle Streifen berichten, von welchen sechs im dunkleren D-Teil und zwei im helleren H-Teil liegen. GRASSMANN, HOFMANN und NEMETSCHKE¹⁰ vermögen die Querstreifung an Sehnenfibrillen in insgesamt 10 Streifen aufzulösen, wobei der a-Streifen jetzt drei Streifen aufweist und der c- und e-Streifen eine Unterteilung von jeweils zwei Streifen erkennen läßt. Obgleich mit dem Auge eine Unterteilung in zehn Einzelstreifen nur in Ausnahmefällen auszumachen war, konnten Photometerkurven in häufigen Fällen den Befund bestätigen. Sie gestat-

teten es, die Lagen der einzelnen Streifen, das heißt ihrer Schwärzungsmaxima, mit einer Genauigkeit von $\pm 5 \text{ \AA}$ festzulegen und zeigten außerdem, daß die Lagen der einzelnen Streifen von Fibrille zu Fibrille variieren können. Da die schmalsten Streifen im Größenbereich von $15 \text{ \AA}$ lagen, handelte es sich nach Ansicht der Autoren um eine weitestgehende Auflösung. Dennoch gelingt es später (NEMETSCHKE, GRASSMANN und HOFMANN ³¹, KÜHN ²³, KÜHN, HOFMANN und GRASSMANN ²⁵ und SCHMITT und HODGE ³⁴), den a-Streifen und ebenso den c-Streifen noch weiter in jeweils vier Linien aufzulösen.

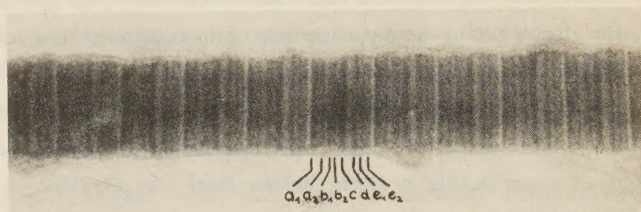


Abb. 2. Kollagenfibrille bei starker Vergrößerung. Die Streifen $a_1, a_2, b_1, b_2, c, d, e_1, e_2$ sind deutlich sichtbar
Vergr. etwa 200 000 fach

Die anfängliche Auffassung, daß die Querstreifung auf die Peripherie der Fibrille beschränkt sei und sie ringartig umgibt, konnte sich nicht behaupten. Es zeigte sich vielmehr, daß die Querstreifung durch den ganzen Querschnitt der Fibrillen hindurchgeht (SCHWARZ ³⁶).

2. Durchmesser

Die Fibrillen aus Haut und Sehne haben über ihre Länge eine gleichbleibende Dicke. Die Angaben über die Querdurchmesser der Fibrillen sind jedoch sehr unterschiedlich. Nach WOLPERS⁴² sollen die Dicken der Fibrillen zwischen 200 Å und 2500 Å liegen, während GROSS und SCHMITT¹² die Fibrillendurchmesser dem Größenbereich von 700 Å - 1400 Å zuordnen, mit einem Durchschnitt von 1000 Å. BAHR^{1, 2} gibt nach umfangreichen statistischen Messungen vieler Fibrillen ein Breitenmittel an zwischen 800 Å und 1000 Å.

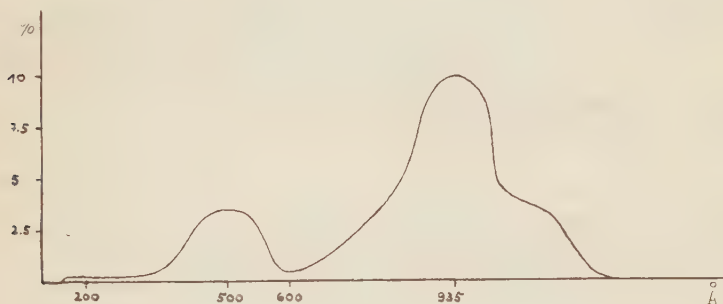


Abb. 3. Verteilungskurve für Fibrillenquerschnitte in situ. 1000 Querschnitte. Mittelwerte. Nach BAHR

In jüngerer Zeit haben sich für das Ausmaß von Fibrillendicken neue Gesichtspunkte ergeben. Nach SCHWARZ³⁶ sind die Verteilungskurven von Fibrillendicken bei den verschiedenen Bindegewebsformen großen Schwankungen unterworfen. Zum Beispiel sollen die Verteilungskurven von Fibrillen sehniger Organe im Gegensatz zu den Fibrillen bradytropher und retikulärer Fasern weit auseinandergezogen sein und häufig mehrere Maxima aufweisen. Die Fibrillendicken seien aber nicht nur von der Art des Bindegewebes, sondern auch vom Alter abhängig. Man müsse eine "präfunktionale Phase, die vor der Organbenutzung liegt, eine funktionale Pha-

se, die nur noch sehr wenig oder kein Wachstum zeigt und eine regressive Phase, in der die Fibrillen dünner (atrophisch) werden'', unterscheiden.

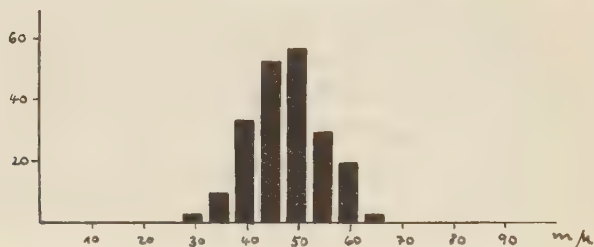


Abb. 4. Verteilungskurve für Fibrillen normaler Haut bei einem 68 Jahre alten Menschen. Ordinate: Anzahl der Messungen. Nach SCHWARZ

Nach HARKIN und KRAUJITIS¹⁴ soll für die Dicke von Fibrillen die unmittelbare Nachbarschaft von Fibrocyten von Bedeutung sein. So könnte man die zartesten Fibrillen in der Nähe von Fibrocyten feststellen. Eine weitgehende Übereinstimmung in der Fibrillendicke sei dort zu finden, wo es sich um besonders große Zusammenballungen von Fibrillen handele.

3. Periodizität

Eine vieldiskutierte Frage ist es, ob die Beobachtungen im Elektronenmikroskop dem ursprünglichen Zustand entsprechen und nicht etwa durch die verschiedenen Aufbereitungsmethoden und dem anschließenden Beschuß von Elektronen eine Verfälschung erfahren. Schon bei der Aufbereitung der Kollagenfibrillen durch Homogenisierung, Zerzupfen und Beschallung wird der ursprüngliche Ordnungszustand weitgehend zerstört. KÜHN, GRASSMANN und HOFMANN ²⁴ weisen darauf hin, daß durch das Zerren und Reißen beim Auseinanderziehen von Fasern Bündel aus Polypeptidspiralen und vielleicht auch Polypeptidspiralen gegeneinander verschoben und die Fibrillen in Unordnung gebracht werden könnten.

Eine artefizielle Dehnung von Fibrillen ist bei Homogenisierungspräparaten immer wieder beobachtet worden. Schon WOLPERS ⁴² war gezwungen, seinen Messungen der Fibrillenperiode, die er "unter Beachtung der verschiedenen Spannungszustände, jedoch ohne Berücksichtigung aller hochgradigen Dehnungsbilder" vornahm, nur zweitrangige Bedeutung beizumessen. Mitunter wurden Fibrillen beobachtet, die in ihrem einen Teil eine Periode von $620 \text{ \AA}$, in ihrem anderen Teil aber eine Periodenlänge von $1200 \text{ \AA}$ aufwiesen (NEMETSCHKE, GRASSMANN und HOFMANN ³¹). Ein Vergleich der relativen Lagen der gleich indizierten Streifen ergab, daß diese bei solchen Fibrillen innerhalb der Periode nur wenig differieren.

Dehnungen von Fibrillen können auch provoziert werden; bei stärkerer Elektronenbelastung der Kollodiumträgerfolie reißt diese und zerzt die Fibrillen. Hierbei konnten Dehnungen bis zum zweieinhalbfachen der Ausgangslänge beobachtet werden (BAHR ¹).

In diesem Zusammenhang sei auch die Formänderung erwähnt, die Kollagenfibrillen sowohl durch Trocknung an der Luft als auch durch Nachtrocknung im Hochvakuum des Elektronenmikroskopes durchmachen. Wie NEMETSCHKE ³⁰ zeigen konnte (anhand gleichmäßiger Streubedingungen über die ganze Fibrillenbreite) verlieren die Fibrillen dabei weitgehend ihren

runden Habitus und liegen in abgeflachter, nur wenige $100 \text{ \AA}$ dicker Form der Trägerfolie auf. Die Folgen extremer Elektronenbelastung für die Fibrillen gehen aus Versuchen hervor, die HOFMANN, NEMETSCHEK und GRASSMANN¹⁵ durchgeführt haben; nach starker Elektronenbestrahlung büßten die Fibrillen weitgehend ihre Struktur ein und nahmen die Form eines glühstrumpfähnlichen Gitterwerkes an.

Unter diesen Aspekten ist es vorstellbar, daß bei homogenisierten Fibrillen der normale Periodenabstand nur selten anzutreffen ist. Angaben über die Periodenlänge zeigen demgemäß eine große Streubreite. Sie bewegen sich in der Größenordnung zwischen $500 \text{ \AA}$ und $800 \text{ \AA}$ (WOLPERS⁴², GROSS und SCHMITT¹², NEMETSCHEK, GRASSMANN und HOFMANN³¹, ISHIMOTO¹⁶, BAHR¹ et. al.) Allgemeine Anerkennung hat allein der von BEAR (1942 und 1944) röntgenometrisch als Kleinwinkelinterferenz gefundene Wert von $640 \text{ \AA}$ gefunden.

Angeichts einer raschen Entwicklung der Schnittechnik für die elektronenmikroskopische Histologie wurden große Hoffnungen auf die Überprüfung und Richtigstellung dieser Resultate gesetzt.

WOHLFAHRT-BOTTERMANN und KUHNKE⁴¹ gelang es als ersten, Schnittbilder kollagenen Fibrillen mit ausreichendem Auflösungsvermögen zu zeigen. Da es jedoch technisch ziemlich schwierig ist, eine hochunterteilte Fibrillenquerstreifung im Dünnschnitt darzustellen, dauerte es noch einige Zeit, bis die ersten Beobachtungen gemacht werden konnten. Schließlich wurden an Kollagenschnitten Periodenabstände beschrieben von $600 \text{ \AA}$ und etwas darüber (GANSLER und NEMETSCHEK⁸, RUPEC und BRAUN-FALCO³² et al.). Aber auch diese Werte bedürfen einer Korrektur, da es sich herausstellte, daß die Querstreifungsperiode eingebetteter Fibrillen gegenüber dem an Zupfpräparaten gewonnenen Normwert von $640 \text{ \AA}$ meistens verkürzt ist.

4. Innenstruktur

Bei höherer Auflösung wird bei quergeschnittenen Kollagenfibrillen bisweilen eine Innenstruktur beobachtet. Es wurden Poren (SWERDLOW und STROMBERG ³⁹), eine retikuläre Innenstruktur (BORYSKO ⁴), eine Maschenstruktur (KUHNKE ²⁶) und eine Röhrenform (KENNEDY ²⁰ und FORSSMANN, HOLZMANN und CABRÉ ⁷) beschrieben. Während diese Befunde einer Deutung nur schwer zugänglich sind, scheint es sich bei der Beobachtung leicht granulierter bis filamentöser Teilchen, wie sie FORSSMANN, HOLZMANN und CABRÉ ⁷ und RUPEC und BRAUN-FALCO ³² in der Größenordnung von 30 Å - 50 Å beobachteten, um die kleinsten Einheiten der Fibrillen, die Elementarfibrillen, zu handeln.

5. Antiparallelität

Die Erscheinung, daß benachbarte Fibrillen eine entgegengesetzte Richtung des Querstreifungsmusters aufweisen, bezeichnet man als Antiparallelität. NEMETSCHKE, GRASSMANN und HOFMANN ³¹ und NEMETSCHKE ³⁰ konnten an Zupfpräparaten von Sehngewebe in seltenen Fällen eine solche antiparallele Orientierung vorfinden. GIESEKING ⁹ jedoch konnte an Schnittpräparaten der Rattenschwanzsehne zeigen, daß die umgekehrte Reihenfolge des Querstreifungsmusters etwa im Verhältnis 1 : 1 vorkommt. In den von ihr bezeichneten "R"-Fibrillen liegt der b-Streifen rechts neben dem a-Streifen, die Reihenfolge lautet also - a - b - c - d - e -, bei den mit "L" bezeichneten Fibrillen verläuft die Anordnung umgekehrt, in der Reihenfolge - e - d - c - b - a -. BRAUN-FALCO und RUPEC ³² konnten diese Antiparallelität auch in der Haut des Menschen bestätigen.

6. Artefizielle Abrisse und "tapered ends"

Wie bereits erwähnt, können aufgetrocknete Kollagenfibrillen durch Beeinflussung der Trägerfolie bis zu einem mehrfachen ihrer Länge gedehnt werden. Dieser Befund steht den Eigenschaften normalen Sehnenmaterials diametral gegenüber. Nach BÄHR¹ ist es anzunehmen, daß der Kittsubstanz eine die Funktion der Fibrille beeinflussende Bedeutung zukommt. Nach seiner Auslegung sollen die Seitenketten des Kollagenmoleküls in inniger Beziehung zur Kittsubstanz stehen und eine Änderung dieser Beziehung einer Änderung der Festigkeit bzw. Elastizität gleichkommen. NEMETSCHEK³⁰ konnte zeigen, daß sowohl "helle" wie auch "dunkle" Bereiche gleich stark dehnbar sind. Eine frühere Auffassung BÄHR's¹, wonach die Zwischenbandzonen, die "Zonen geringster Dichte" am elastischsten sein sollten, konnte sich nicht behaupten.

Die Fibrillen können so stark gedehnt werden, daß sie durchreißen. Nach WOLPERS⁴² reißen sie stets im Bereich des H-Teiles (c, d und e-Streifen), während die D-Streifen, im besonderen ihr δ -Teil, sehr widerstandsfähig sind. NEMETSCHEK³⁰ gelang es an mit Citratpuffer behandelten Fibrillen zwischen den c- und d-Streifen den Bereich geringster Zugfestigkeit zu lokalisieren. Reißt die Fibrille, so halten die Unterbänder blockartig zusammen. Die Bruchlinien erscheinen glatt, schräge oder zipflige Abrisse sind so gut wie ausgeschlossen.

Die in der Literatur als "tapered ends" beschriebenen natürlichen Fibrillenden wurden in eigener Versuchsreihe einer genaueren Untersuchung unterzogen. Die durch Homogenisierungsverfahren gewonnenen Fibrillen ließen nur selten natürlich auslaufende Fibrillen erkennen, denn meistens handelt es sich um artefizielle Abrisse oder um Fibrillenden, die durch Kittsubstanz maskiert sind und keine Struktur erkennen lassen.

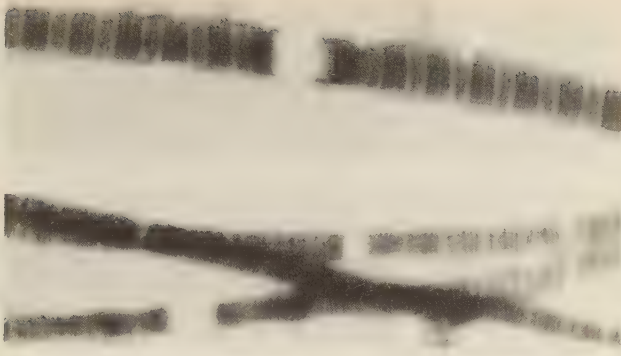


Abb. 5. Artefizielle Abrisse bei Fibrillen. Die
glatten Bruchlinien sind gut zu erkennen.

Dennoch hatten wir den Eindruck, daß es sich bei den "tapered ends" um Zuspitzungen handelt, die sich gewöhnlich über 6 Perioden ausdehnen. Nur in einzelnen Fällen konnte eine Zuspitzung über eine größere Distanz beobachtet werden. In einem einzigen Fall konnte eine Übereinanderlagerung zweier Fibrillenenden "im Register" beobachtet werden. Ob diese Beobachtung jedoch als Befundaussage im Sinne einer Verschmelzung gewertet werden darf, bleibt dahingestellt.

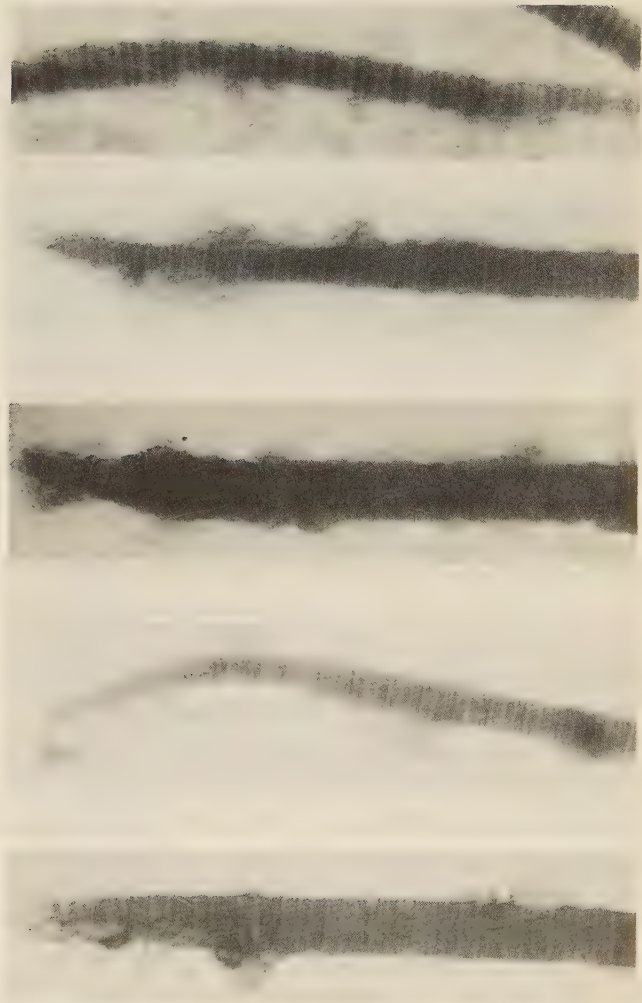


Abb. 6. Zugespitzte Fibrillenenden. Die oberste Aufnahme zeigt deutlich die Übereinanderlagerung zweier Fibrillenenden "im Register"

7. Packung

Angaben über die Fibrillenpackung beim Corium des Menschen sind in der Literatur nur selten zu finden. Meistens handelt es sich um Nebenbefunde oder um einzelstehende Beobachtungen. Untersuchungen darüber sollen im Gange sein (SCHWARZ³⁶). Folgende Ausführungen können sich daher nur auf eigene Beobachtungen stützen.

Die Fibrillen des Coriums zeigen eine komplizierte Verlaufsform. Im wesentlichen liegt ein Mattengeflecht vor, das aus mehr oder minder großen Faserzügen aufgebaut ist. Auf Querschnittsaufnahmen findet man neben großen Zusammenballungen quergetroffener Fibrillen in unmittelbarer Nachbarschaft zu Bündeln geordnete längsgetroffene Fibrillen. Eine Abgrenzung längs- und quergetroffener Fibrillenzüge ist nicht immer möglich, oft liegen kontinuierliche Übergänge von der einen in die andere Schnittform vor. Bisweilen findet man auch innerhalb eines großen Komplexes in Gruppen geordnete Fibrillen entgegengerichteter, den Komplex durchkreuzender Verlaufsart. Die Fibrillen sind nicht immer parallel zur Faserachse ausgerichtet, sie nehmen meist einen gebogenen, geschlängelten oder spiralig gewundenen Verlauf. In der Regel alternieren die Fibrillenanhäufungen mit spaltförmigen bis flächenhaften fibrillenfreien Räumen. Je weiträumiger der fibrillenfreie Raum gestaltet ist, umso mehr scheint eine Auflockerung der Packungsdichte angrenzender Fibrillenbündel einzutreten, die so weit gehen kann, daß Fibrillen solitär verlaufen. Innerhalb fibrillenfreier Räume lassen sich Inseln aufgelockerter Fibrillenbündel und gelegentlich auch dichtgepackte Fibrillen beobachten. Doch scheint hier eine Auflockerung der Packungsdichte vorzuherrschen. Das Muster der Fibrillenpackung ist unregelmäßig. Eine hexagonale Anordnung nach dem Prinzip der größten Raumnutzung, liegt nicht vor. Die Fibrillen sind durch Kittsubstanz unterschiedlicher Stärke voneinander getrennt und berühren sich nur selten. Eine Anordnung der Fibrillen in Reihen mit gegenseitiger Berührung, wie sie an anderer Stelle für die Achillessehne des Menschen beschrieben wurde (SCHWARZ³⁶), konnte nur in seltenen Fällen beobachtet werden.

Nach VOGEL⁴⁰ berühren sich die Fibrillen des normalen Gewebes auch bei dichtester Packung nie. Nach seinen Untersuchungen steht die Weite der Zementsubstanz - erfüllenden Zwischenräume in funktioneller Beziehung zum Fibrillendurchmesser, wie er anhand einer Geraden ($y = 1,38 x - 0,4$) darstellen konnte. Aus seinen Berechnungen geht hervor, daß das "Verhältnis der Volumina von Fibrillen und Zwischenräumen unabhängig vom Fibrillendurchmesser ist und daß bei der Reifung der Kollagenfibrille (Erlangung des für ein bestimmtes Gewebe typischen Enddurchmessers) Protein und Zementsubstanz in einem konstanten Verhältnis von 48 : 52 Volumprozent in die Faser eingebaut werden."

Diese Beobachtung betrifft allerdings nur Tiere im Alter bis zu 13 Monaten. Eine starke Streuung der y-Werte fand sich bei älteren Tieren, die er dahingehend interpretiert, "daß hier das individuelle Faseralter sehr stark schwankt und daß die dichtere Packung der Fibrillen, die eine Verminderung der Zementsubstanz oder lediglich eine Änderung ihres Quellzustandes bedeuten kann, den älteren Fasern zukommt."

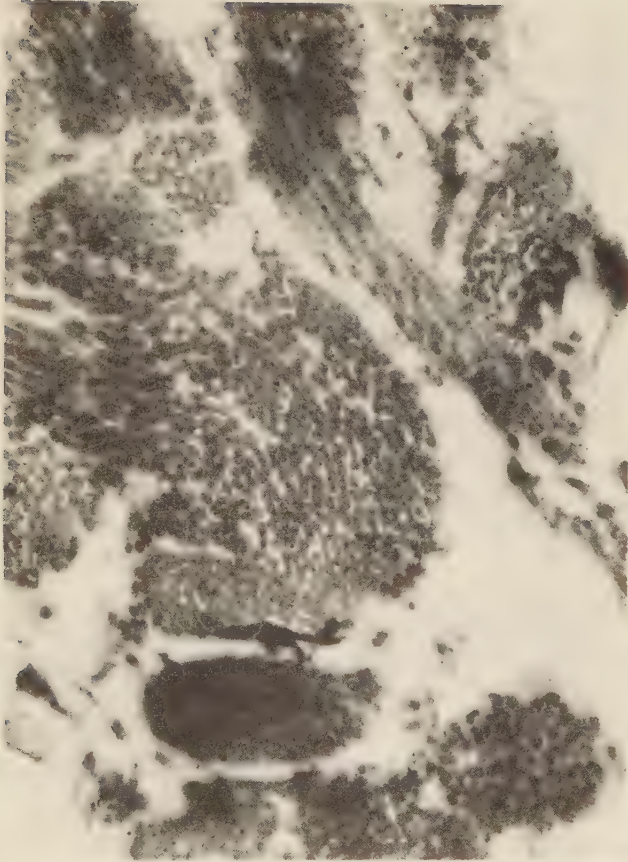


Abb. 7. Die Packung der Fibrillen in einem
Schnittpräparat. Vergr. 21 000 fach

III. DAS VERHALTEN DER KOLLAGENFIBRILLEN BEI SKLERODERMEN

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der Kollagenfibrillen bei progressiver und circumscripiter Sklerodermie wurden zunächst an Zupfpräparaten durchgeführt. Die ersten Untersuchungen machten BAHR, SCHUERMANN und GRECELIUS³ an zwei Fällen von progressiver Sklerodermie. Hierbei ergab sich der unerwartete Befund, daß die bekannte Struktur der Kollagenfibrille und ebenso die Elastizität der einzelnen Fibrille - es konnten Dehnungen um das zweieinhalbfache des Normalen beobachtet werden - voll erhalten ist.

KORTING, HOLZMANN und KÜHN²² fanden ebenfalls an fraktioniertem Kollagen, daß die "Querstreifung der Kollagenfibrille sich bei der Sklerodermie weder in den relativen Lagen der einzelnen Querstreifen längs der Periode noch in den Intensitäten der einzelnen Querstreifung vom normalen Muster unterscheidet". Zu einem ähnlichen Ergebnis kam KAPESSER¹⁷.

SIRSAT³⁸ allerdings berichtet von Fragmenten kollagener Fibrillen, die mit amorphen Debris vergesellschaftet sein sollen, ein Befund, wie er zu selten Zeit von BAHR² als diagnostischer Anhaltspunkt verworfen wurde.

MACHER²⁷ und MACHER und BREHLER²⁸ wiederum fanden mit der Röntgeninterferenzmethode eine Bestätigung der Angaben über normale Kollagenbefunde. Ebenso konnte BAHR² an Schnittpräparaten von zwei Fällen von progressiver Sklerodermie und neuerdings auch RUPEC und BRAUN-FALCO³² an je einem Fall von circumscripiter und progressiver Sklerodermie keine Veränderungen der Kollagenfibrillen beobachten. Bei BAHR fanden sich jedoch den Fibrillen angelagerte elektronendichte Partikel, die ihm bereits aus früheren Untersuchungen (BAHR, SCHUERMANN und GRECELIUS³) an Zupfpräparaten in ähnlicher Form bekannt waren. Diese Beobachtung, die sich besonders in der Nähe der Epidermis aufdrängte, soll als "typisch für die untersuchte Krankheit gegenüber dem Normalen" gelten. In der Interpretation dieser Partikel wird neben mineralischen Konkretionen auch die Möglichkeit einer Erregerform erörtert. (Von einem "Sklerobacillus"

ist bereits in früheren Arbeiten die Rede. So bestätigten DELMOTTE und van der MEIREN⁶ in histologischen Untersuchungen bei Sklerodermie den Nachweis eines von WUERTHELE-CASPE gefundenen "Sklerobacillus").

Einen Impuls erfuhr die Weiterentwicklung der Sklerodermieforschung zweifellos in den von SCHWARZ³⁵ ausgearbeiteten Kriterien in der Beurteilung elektronenmikroskopischer Bilder. Diese Kriterien sind:

- a) Die Verteilung der Fibrillendicken,
- b) der Versilberungsmodus und die Größe der Silberkörnchen (unregelmäßige Außenversilberung, periodische Außenversilberung, periodische Innenversilberung),
- c) die durch Zerpulpen oder mit Ultraschall gewonnenen Präparate nur grob mögliche Beurteilung des quantitativen Verhältnisses von Fibrillen zu Kittsubstanz,
- d) eine wichtige Ergänzung ist die Beurteilung der Packungsdichte an dünnsten Schnitten und die exakte Messung der Fibrillendicken.

KORTING, HOLZMANN und KÜHN²² schien es untersuchenswert, ob nicht an der Kollagenfibrille ein über die Norm gesteigerter Kohlenhydratanteil elektronenmikroskopisch nachweisbar wäre. Nach der Perjodat-Silberurotropinmethode von DETTMER und SCHWARZ können die durch Perjodatoxydation entstehenden Aldehydgruppen Silberkörner anlagern und somit Kohlenhydrate elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden.

Bei diesem Versilberungsmodus werden die Silberkörner periodisch an die Fibrille angelagert, wobei Dicke und Festigkeit der Fibrille die Versilberung begünstigen. Die Anwendung dieser Methode fiel für die Substrataufklärung der Sklerodermie enttäuschend aus. Auf Grund von 64 elektronenmikroskopischen Aufnahmen war es nicht möglich, Fibrillenunterschiede der granulären Silberanlagerung zwischen progressiver Sklerodermie, Pachydermie, Keloid oder normaler Haut festzustellen. Es bleibt jedoch die Möglichkeit offen, daß das auf Grund lichtoptischer Befunde postulierte verstärkte Vorkommen kohlenhydrathaltiger Komponenten bei der Sklerodermie wenn nicht für die Fibrillen, so doch für die interfibrilläre Grundsubstanz

zutrifft. Die interfibrillären Substanzen, durch die angewandte Methode weitgehend von den Fibrillen entfernt, konnten jedoch nicht zur Beobachtung gelangen.

Bei der Betrachtung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen verstärkte sich jedoch der Eindruck, daß bei der Sklerodermie der Fibrillendurchmesser im Vergleich zur Normalhaut dünner ist. Ein ähnlicher Befund war bereits früher von SEVILLE³⁷ bei knotiger circumscripiter Sklerodermie, von KORTING²¹ bei keloidartiger circumscripiter Sklerodermie und von anderen Autoren bei der Akrodermatitis chronica atrophicans, bei der Altersatrophie sowie beim Scleroedema adultorum (BUSCHKE) mitgeteilt worden.

KORTING, HOLZMANN und KÜHN²² räumen allerdings ein, "daß im Ultradünnschnitt quergetroffene, konisch auslaufende Fibrillenenden einen derartigen Eindruck verstärken, also das Bild erhöhter Fibrillenzahl von geringem Diameter vortäuschen können." Die Gefahr eines Scheinresultates scheint indessen nicht groß zu sein, da GRECELIUS¹¹ et al. an nativem zerzupften Kollagenmaterial nur selten konische Fibrillenenden beobachtete und KEECH¹⁸ an fraktioniertem Hautmaterial von 104 Fällen von Sklerodermie dieselben Verhältnisse vorfand. Neuerdings konnten RUPEC und BRAUN-FALCO³² an Serienschnitten quergetroffener Fibrillen sowie an Längsschnitten zeigen, daß es sich bei den dünnen Fibrillen nicht um "tapered ends" handelt.

Von KEECH¹⁹ wird in jüngeren Untersuchungen erneut sowohl bei circumscripiter als auch bei progressiver Sklerodermie auf ein vermehrtes Vorkommen dünnerer Fibrillen hingewiesen.

Schließlich haben RUPEC und BRAUN-FALCO³² diesem Aspekt ihre Aufmerksamkeit gewidmet. In ausführlichen Versuchsreihen in je einem Fall von circumscripiter und progressiver Sklerodermie haben sie ein vermehrtes Vorkommen dünnerer Fibrillen bestätigen und darüber hinaus erkennen können, daß diese elektronenmikroskopisch faßbaren Abweichungen am Kollagen herdförmig vorkommen.

Bei der Aufstellung von Verteilungskurven wird es daher von entscheidender Bedeutung sein, in welchen Bereich die Auszählungen vorgenommen werden; "ob die Registrierung der Fibrillenquerschnitte im Bereich anscheinend normalen Kollagens vorgenommen wird oder dort, wo es zu einer mehr oder minder umschriebenen Anreicherung von dünneren Fibrillen gekommen ist".

RUPEC und BRAUN-FALCO³² konnten zwei Verteilungskurven ("Häufigkeitsverteilungsmuster") bei Sklerodermie aufstellen:

1. Das Verteilungsmuster "vom Typ der normalen Haut" mit einem Maximum der Fibrillendicken bei 800 Å bis 900 Å.
2. Das Verteilungsmuster "vom Typ der sklerodermatischen Haut". Hier finden sich zwei Maxima bei 300 Å und 700 Å bis 850 Å.

Diese, bei der circumscripten Sklerodermie gewonnenen Werte, konnten mit denen der progressiven Sklerodermie nicht eindeutig in Einklang gebracht werden. Besonders bei der Häufigkeitsverteilung "vom Typ der sklerodermatischen Haut" konnte eine größere Streuung in der Verteilung der Fibrillendicken beobachtet werden. Grundsätzlich handelt es sich jedoch um die gleichen Verhältnisse wie bei der circumscripten Sklerodermie.

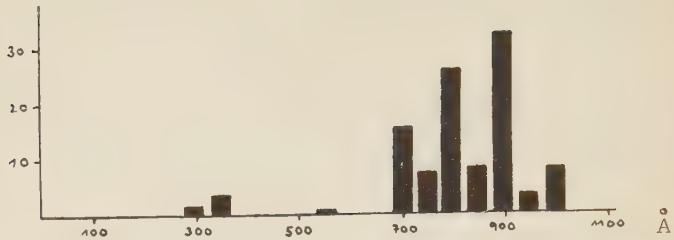


Abb. 8. Häufigkeitsverteilung der Fibrillendicken vom Typ der normalen Haut bei circumscripiter Sklerodermie. Abszisse: Fibrillendurchmesser in Å. Ordinate: Anteil der Durchmesser-
klassen in Prozent.
Nach RUPEC und BRAUN-FALCO

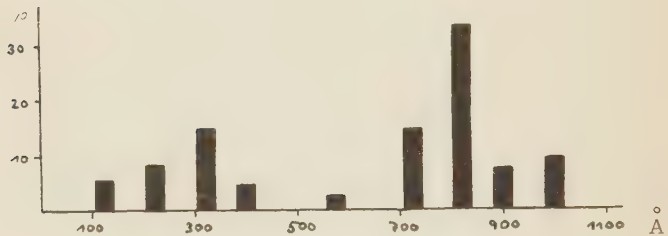


Abb. 9. Häufigkeitsverteilung der Fibrillendicken aus einem Bezirk mit Aggregation dünner Fibrillen bei circumscripiter Sklerodermie. Abszisse: Fibrillendurchmesser in Å. Ordinate: Anteil der Durchmesser-
klassen in Prozent.
RUPEC und BRAUN-FALCO

Bezüglich der Antiparallelität konnten RUPEC und BRAUN-FALCO³² beobachten, daß einer der beiden Fibrillentypen (R- und L-Typ) gehäuft vorkommt und nicht dem normalen Verhältnis von etwa 1:1 entspricht. FORSSMANN, HOLZMANN und CABRE⁷ messen dieser Beobachtung jedoch keine große Bedeutung bei, da sie sowohl an normaler als auch krankhaft veränderter Haut (Lichen sclerosus et atrophicus) eine örtlich stark variierende Antiparallelität feststellen konnten.

IV. EIGENE BEOBACHTUNGEN

1. Material und Methode

Zur Untersuchung gelangten Excisionsstücke eines an circumscripiter Sklerodermie erkrankten dreijährigen Kindes. Ferner die durch Probeexcision gewonnene sklerodermatisch veränderte Armhaut zweier seit 16 Monaten und mehreren Jahren an progressiver Sklerodermie erkrankter 50 und 60 Jahre alter Frauen.

Zum Vergleich hierzu diente klinisch gesunde Haut von drei verschiedenen Patienten.

Die vom subcutanen Fettgewebe und der Epidermis befreiten Präparate wurden in 1mm große Stückchen geschnitten und anschließend 1 bis 48 Stunden fixiert (2% ige Osmiumtetroxydlösung in Veronalacetatpuffer nach PALADE 1952). Nach zweistündiger Wässerung in aqua bidest. wurden die Präparate nach STRUGGER kontrastiert (3 Std. 0,5% ige Uranylacetatlösung in aqua dest.). Nach einer erneuten zweistündigen Wässerung erfolgte Entwässerung in steigender Alkoholreihe und Metacrylateinbettung.

Die Schnitte wurden mit dem LEITZ Ultra-Mikrotom nach FERNANDEZ-MORÁN vorgenommen.

Ein Teil des Materials wurde nach Zerkleinerung mit aqua dest. aufgeschwemmt und einer fraktionierten Homogenisierung unterworfen. Anschließend erfolgte eine fünfminütige Kontrastierung in 1% iger Uranylacetatlösung zu gleichen Teilen.

Aufnahmen mit dem ZEISS EM9:

normale Haut: 65 Aufnahmen

Sklerodermie: 130 Aufnahmen

2. Resultate

a) Struktur

Änderungen der Struktur des Kollagens konnten bei Sklerodermie nicht beobachtet werden. Die Fibrillen zeigten bis zu 8 Querstreifen.

Die Periode bewegte sich bei $600 \text{ \AA}$ bei fraktioniertem Kollagen, während sie bei Schnittpräparaten stark verkürzt war.

Hinweise auf eine veränderte Innenstruktur bzw. eine Innenstruktur überhaupt konnten auch bei stärkster Vergrößerung nicht gewonnen werden.

Unterschiede der Antiparallelität zur normalen Haut konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. R- und L-Typen lagen im Verhältnis von etwa 1 : 1 vor.



Abb. 10. Fibrillenquerschnitte von progressiver Sklerodermie bei starker Vergrößerung. Eine Innenstruktur ist nicht festzustellen. Vergr. 210 000 fach

b) Fibrillendurchmesser

Für die Aufstellung von Verteilungskurven mußte eine sorgfältige Auswahl des Aufnahmемaterials getroffen werden, da sich nur jene Aufnahmen eignen, die eine große Variationsbreite in der Fibrillendicke aufweisen. Beim weitaus größten Teil der Aufnahmen handelte es sich jedoch um Zusammenballungen sehr vieler Fibrillen, die in ihrem Durchmesser in einem hohen Grad übereinstimmten.

Die vorliegenden Aufnahmen von circumscripiter Sklerodermie eigneten sich nicht für die Ausmessung der Fibrillendurchmesser, so daß sie bei der Aufstellung von Verteilungskurven keine Berücksichtigung finden konnten.

Als Grundlage für eine Beurteilung sklerodermatisch veränderter Haut wurden zunächst Querschnittsmessungen an nahezu 2000 Fibrillen normaler Haut durchgeführt. Da es sich dabei um Aufnahmen handelte, die in ihrer Vergrößerung erheblich voneinander abwichen, wurde der Einfachheit halber für die gefundenen Werte jeder Vergrößerungsstufe ein Koordinatensystem gewählt und auch im Interesse einer Vergleichsmöglichkeit auf eine Integration verzichtet. Naturgemäß waren die Aufnahmen hoher Vergrößerung (Abb. 15 = 23 Häufigkeitsklassen) genaueren Messungen zugänglich (flacher Verlauf der Verteilungskurve!) als die Aufnahmen niederer Vergrößerung (Abb. 12 = 7 Häufigkeitsklassen, steiler Verlauf der Verteilungskurve!).

Es ergaben sich fünf Verteilungskurven, die ein charakteristisches Bild erkennen lassen: die Variationsbreite der Fibrillendicken bewegt sich zwischen 200 Å und 1150 Å. Das Maximum jeder Kurve liegt mit geringen Abweichungen bei 600 Å. Ein charakteristischer, steiler Anstieg der Säulen bis zum Maximum und deren allmähliches Flacherwerden kennzeichnet den Verlauf der Häufigkeitsklassen.

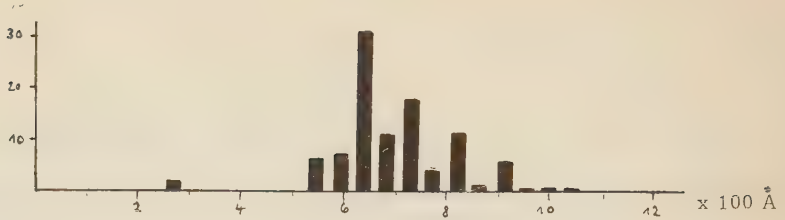


Abb. 11

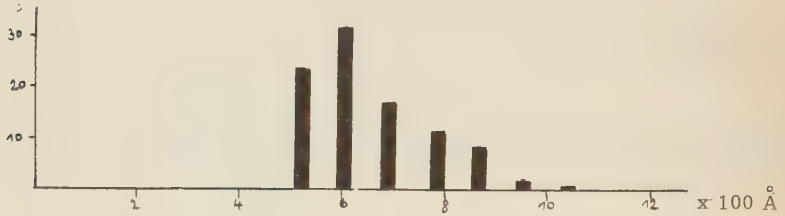


Abb. 12

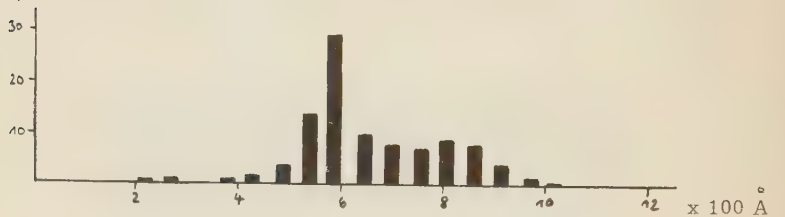


Abb. 13

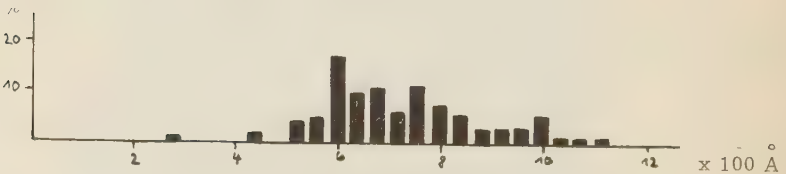


Abb. 14

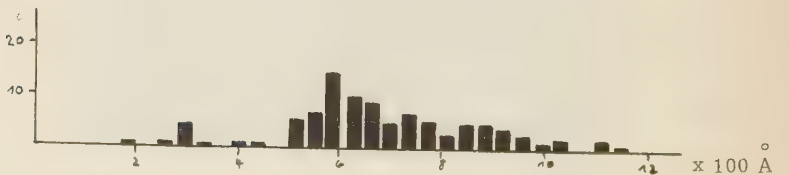


Abb. 15

Abb. 11-Abb. 15: Verteilungskurven der Fibrillendurchmesser in normaler Haut (Rückenhaut, 64 Jahre). Abszisse: Fibrillendurchmesser in Å. Ordinate: Anteil der Durchmesserklassen in Prozent

Die Ergebnisse von annähernd 2000 Querschnittsmessungen bei progressiver Sklerodermie sind in den Abbildungen 16. - 22. festgehalten. Die Abbildungen 16. und 17. zeigen mit geringen Abweichungen den bereits von der normalen Haut her bekannten Verlauf. Alle weiteren Verteilungskurven lassen jedoch erhebliche Abweichungen von dieser Norm erkennen. Besonders deutlich treten nun zwei Maxima hervor. Das erste Maximum bewegt sich zwischen $200 \text{ \AA}$ und $350 \text{ \AA}$, das zweite liegt zwischen $700 \text{ \AA}$ und $1000 \text{ \AA}$, hat also eine beträchtliche Variationsbreite, wie sie von normaler Haut nicht bekannt ist. Aus dem Nebeneinander dieser beiden Kurventypen wird die bereits bekannte Beobachtung (RUPEC und BRAUN-FALCO³²), bestätigt, daß bei progressiver Sklerodermie neben einer Verschiedenartigkeit der Fibrillengröße wie im Normalfall örtlich begrenzte Zonen von Fibrillendicken charakteristischer Zusammensetzung vorkommen. Die Variationsbreite der zweiten Maxima wird im wesentlichen davon abhängen, mit welcher Genauigkeit ein "sklerodermatisch veränderter Bezirk" bei der Ausmessung der Fibrillen getroffen wurde. Haben die Messungen im Bereich "anscheinend normaler Fibrillen" stattgefunden, wird eine Verteilungskurve vom Typ der normalen Haut entstehen (Abb. 16. und 17.), haben sie im Bereich "sklerodermatisch veränderter" Fibrillen stattgefunden, wird sie den für die Sklerodermie charakteristischen Verlauf annehmen (Abb. 18. - 22.). Analog dieser Beobachtung gibt es natürlich auch Übergangsformen.

Die Beobachtung (RUPEC und BRAUN-FALCO³²) eines vermehrten Vorkommens dünner Fibrillen bei Sklerodermie kann somit bestätigt werden.

Die Tendenz einer Verschiebung der zweiten Maxima nach rechts bei den für die Sklerodermie charakteristischen Verteilungskurven scheinen weiterhin ein Hinweis dafür zu sein, daß die vermehrt vorkommenden dünnen Fibrillen bevorzugt in Gesellschaft dickerer, sonst nicht anzutreffender Fibrillen, vorkommen.

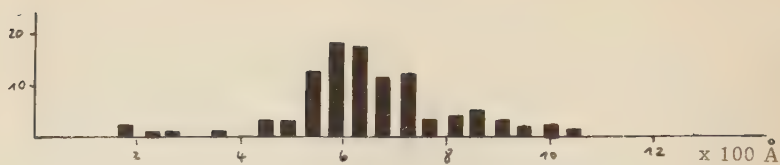


Abb. 16

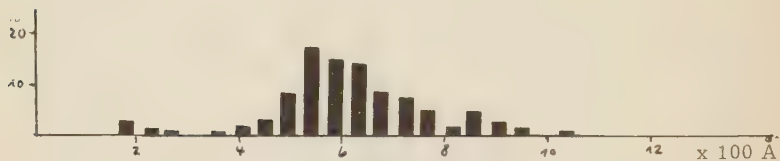


Abb. 17

Abb. 16 u. 17: progr. Sklerodermie. Verteilungskurven vom Typ der normalen Haut

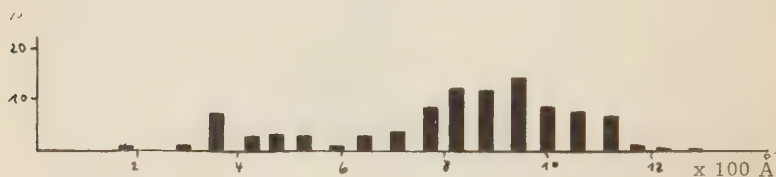


Abb. 18

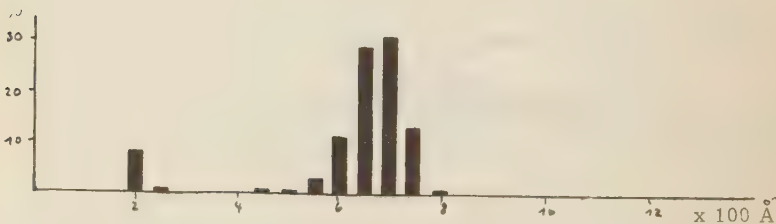


Abb. 19

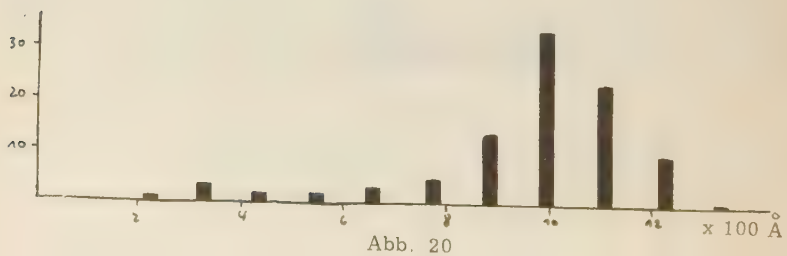


Abb. 20

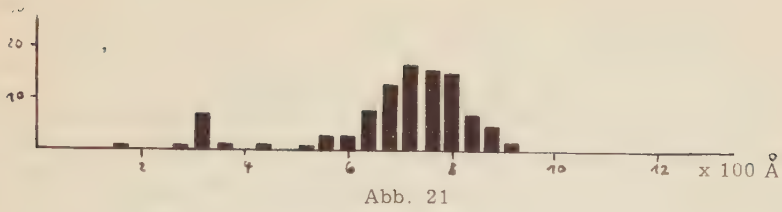


Abb. 21

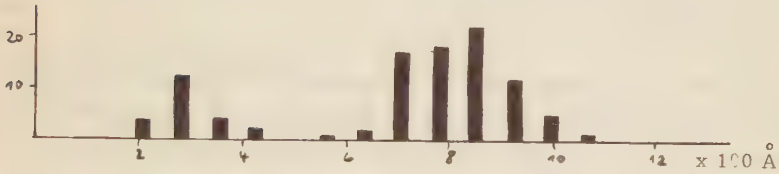


Abb. 22

Abb. 18 - Abb. 22: progr. Sklerodermie. Charakteristischer Verlauf der Verteilungskurven



Abb. 23. Progr. Sklerodermie. Fibrillenquerschnitte (140 000 fach)

c) Packungsdichte

Die Packungsdichte wurde zunächst an normaler Haut untersucht. Es wurden solche Querschnittsaufnahmen ausgesucht, die eine hohe Packungsdichte erkennen ließen, von fibrillenfreien Räumen frei waren, und in denen die Fibrillen als kreisrunde Querschnitte vorlagen. Nach der Zählung und Berechnung des Flächeninhaltes aller Fibrillen, wurde ihr Anteil in Prozent an der Gesamtfläche errechnet.

Der Fibrillenanteil an der Gesamtfläche bewegte sich bei normaler Haut zwischen 16% und 42%. Die Ergebnisse sklerodermatisch veränderter Haut ließen einen eklatanten Anstieg des Fibrillenanteils erkennen. Er erreichte hier maximal 71%, während das unterste Limit bei 38% lag. Es lagen somit annähernd die umgekehrten Verhältnisse vor wie bei normaler Haut.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Kollagenfibrillen konnten an Zupfpräparaten und Dünnschnitten elektronenoptisch dargestellt werden. Es ergaben sich folgende Befunde:

1. Die Fibrillen wiesen bei normaler Haut eine Querstreifung auf, die sich in regelmäßigem Rhythmus wiederholt (Periode), und in ihrer Deutlichkeit von der Kontrastierungsmethode abhängig ist. Durch Kontrastierung mit 1% iger Uranylacetatlösung konnten bis zu acht Querstreifen pro Periode an fraktionierten Fibrillen dargestellt werden. Die Perioden bewegten sich bei $600 \overset{\circ}{\text{Å}}$, während sie bei metacrylatein-gebetteten Fibrillen stark verkürzt waren.

Der Durchmesser der Fibrillen zeigte große Schwankungen, jedoch konnte ein Maximum der Fibrillendicken bei $600 \text{ \AA}$ festgestellt werden. Eine Innenstruktur konnte auch bei sehr starker Vergrößerung nicht beobachtet werden. Die Antiparallelität lag im Verhältnis von etwa 1:1 vor. Artefizielle Abrisse ließen zwischen dem c- und d-Streifen den Ort geringster Zugfestigkeit erkennen. Es konnte ferner gezeigt werden, daß es sich bei den "tapered ends" um Zuspitzungen der Fibrillen handelt, die sich gewöhnlich über 6 Perioden ausdehnen.

2. Die Präparate sklerodermatischer Haut zeigten dieselben Verhältnisse bezüglich der Feinstruktur der Fibrillen. Jedoch konnten bei progressiver Sklerodermie vermehrt dünne Fibrillen im Größenbereich $200 \text{ \AA} - 350 \text{ \AA}$ beobachtet werden, die herdförmig und bevorzugt in Gesellschaft dickerer, im Normalfall nur selten anzutreffender, Fibrillen vorkommen. Eine Untersuchung der Packungsdichte der Fibrillen ergab, daß diese gegenüber normaler Haut bedeutend erhöht ist.
3. Die kollagene Faser und Fibrille als die Grundeinheit des Bindegewebes scheinen an dem Prozeß der Sklerodermie primär nicht beteiligt zu sein. Es hat vielmehr den Anschein, daß der Grundsubstanz und der Bindegewebszelle die weitaus größere Bedeutung für die Substrataufklärung der Sklerodermie zukommt, und die elektronenmikroskopisch faßbaren Abweichungen in der aufgezeigten Art nur als Folgeerscheinung (Kollagenneubildung?) gewertet werden dürfen.

13. HALL, C. E., J. amer. chem. Soc. 64, 1234, (1942)
M. A. JAKUS and
F. O. SCHMITT
14. HARKIN, J. C. and In BREESE, S. S., jr.: Electron micro-
A. A. KRAUJITIS scopy, Vol. 2, T 10. New York and London:
Academic Press 1962.
15. HOFMANN, U., Zschr. Naturforsch. 7b, S. 509-512, (1952)
TH. NEMETSCHEK und
W. GRASSMANN
16. ISHIMOTO, Y. Jap. J. Dermat. 65, 237, (1955)
17. KAPESSER, W. Zit. in KORTING, G. W., Med. Welt 18,
S. 939-943, (1961)
18. KEECH, M. K. Yale J. Biol. Med. 26, 527-535, (1954)
19. KEECH, M. K. J. Path. Bact. 77, 351-369, (1959)
20. KENNEDY, J. J. Science 121, 673-674, (1955)
21. KORTING, G. W. Zit. in 22
22. KORTING, G. W., Arch. klin. u. exp. Dermatol. 209, 66-75,
H. HOLZMANN und (1959)
K. KÜHN
23. KÜHN, K. Leder 9, S. 217-222, (1958)
24. KÜHN, K., Zschr. Naturforsch. 13b, S. 154-160, (1958)
W. GRASSMANN und
U. HOFMANN
25. KÜHN, K., Zschr. Naturforsch. 11b, S. 581-588, (1956)
U. HOFMANN und
W. GRASSMANN

26. KUHNKE, E. Naturwissenschaften 44, S. 509-510, (1957)
27. MACHER, E. Hautarzt 8, S. 186-187, (1957)
28. MACHER, E. und
B. BREHLER Hautarzt 9, S. 409-414, (1958)
29. NEMETSCHEK, TH. Arch. klin. u. exp. Dermatol. 211,
S. 35-49, (1958)
30. NEMETSCHEK, TH. Zschr. Naturforsch. 13b, S. 225-234, (1958)
31. NEMETSCHEK, TH.,
W. GRASSMANN und
U. HOFMANN Zschr. Naturforsch. 10b, S. 61, (1955)
32. RUPEC, M. und
O. BRAUN-FALCO Arch. klin. u. exp. Dermatol. 218,
S. 543-560, (1964)
33. SCHMITT, F.O. and
J. GROSS J. Amer. Leather chem. Ass. 43, 658-675,
(1948)
34. SCHMITT, F.O. und
A. J. HODGE Leder 11, S. 74-91 (1960)
35. SCHWARZ, W. Zit. in HARTMANN, F. In HAUSS, W.H. und
H. LOSSE: Struktur und Stoffwechsel des
Eindegewebes; Thieme, Stuttgart 1960
36. SCHWARZ, W. In HAUSS, W.H. und H. LOSSE: Struktur
und Stoffwechsel des Bindegewebes; Thieme,
Stuttgart 1960
37. SEVILLE, R.H. Zit. in 22 und in KORTING, G.W., Med.
Welt 18, S. 939-943, (1961)
38. SIRSAT, S.M. Zit. in 32

39. SWERDLOW, M. and R. R. STROMBERG Zit. in 2
40. VOGEL, A. In BREESE, S. S., jr.: Electron microscopy, Vol. 2, T 10. New York and London: Academic Press 1962.
41. WOHLFAHRT-BOTTERMANN,
K. E. und E. KUHNKE Naturwissenschaften 44, S. 595, (1957)
42. WOLPERS, C. Virchows Arch. path. Anat. 312, S. 292-302, (1944)
43. WOLPERS, C. Biochem. Z. 318, S. 373-383, (1948)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. G. Klingmüller für die Überlassung des Themas und für das stets freundliche Entgegenkommen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Gleichzeitig möchte ich an dieser Stelle Fräulein A. R. Beerhalter für ihre entscheidende Mitarbeit am Zustandekommen der elektronenmikroskopischen Aufnahmen danken

Herrn Prof. Dr. H. Röckl bin ich für die Übernahme des Korreferates zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 12. Juli 1936 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. August Franz und seiner Ehefrau Juliane, geb. Kliem in Seligenstadt/Hessen geboren.

Von 1942 bis 1947 besuchte ich die Volksschule in Seligenstadt und trat dann in das dortige Progymnasium ein.

1958 legte ich die Reifeprüfung an der Rudolf-Koch-Schule in Offenbach ab.

Im Sommersemester 1958 immatrikulierte ich mich an der Universität Frankfurt für das zahnmedizinische Studium. Im Sommersemester 1959 setzte ich mein Studium an der Universität Würzburg fort, bestand dort im Frühjahr 1962 die zahnmedizinische Vorprüfung und im Frühjahr 1965 die zahnärztliche Prüfung.

Seit Juni 1965 bin ich als Zahnarzt in Seligenstadt tätig.

Seligenstadt, am 28. Oktober 1965

Karl Franz

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karl Franz

Böhrer-Druck

Würzburg